

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

サルエイズモデルにおいてウイルス複製制御と相関する  
MHC-I ハプロタイプ共有群に関する研究

氏 名 高橋 尚史

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症では、血中ウイルス量が感染急性期にピークを示した後、低下するが、ウイルス血症は持続し、エイズ発症に至る。HIV 複製抑制には細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が中心的役割を担っていることから、HIV 慢性持続感染症における CTL 反応の解析は、HIV 感染病態の理解に必要であり、またエイズワクチン開発にも重要である。

私の所属研究室では、CTL の標的抗原認識に関与する主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) の遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するアカゲサルを用いたサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染エイズモデルの樹立を進め、MHC-I ハプロタイプと SIV 感染病態進行との相関を明らかにしてきた。この系を用い

た各種 MHC-I ハプロタイプ共有サル群における CTL 反応と SIV 感染動態の解析は、HIV 感染病態の理解に結びつくものとして重要である。そこで本研究ではこれまで解析が進められていなかった MHC-I ハプロタイプ *90-010-Id* (D) に着目し、この MHC-I ハプロタイプ D 陽性サル群における SIV 複製と宿主 CTL 反応の相互作用を知ることを目的として SIV 感染動態と SIV 抗原特異的 CTL 反応を解析することとした。

MHC-I ハプロタイプ D 共有サル 5 頭の解析では、以前に報告した他の MHC-I ハプロタイプ共有群 (D 陰性群) 計 20 頭と比較して、SIVmac239 感染 6 か月以降、有意に低い血漿ウイルス量を示し (6 か月 :  $p = 0.0360$ 、9 か月 :  $p = 0.0135$ )、この MHC-I ハプロタイプ D は SIVmac239 感染に対し抑制的であると考えられた。実際、5 頭中 4 頭は、セットポイント期の血漿中ウイルス量が  $5.0 \times 10^3$  RNA copies/ml 以下の低値を示し、SIV controllers と位置づけられた。

これまで HIV/SIV 複製抑制に結びつく HLA/MHC-I アレルの多くでは、その HLA/MHC 拘束性の Gag エピトープ特異的 CTL 反応がウイルス複製抑制に重要であることが報告されてきた。一方、本研究の MHC-I ハプロタイプ D 共有サル群では、ほとんどの場合、SIV 感染急性期に Gag 抗原特異的 CTL 反応誘導は認められなかった。つまり、この D 共有群は、近年有効性が認識されつつある Gag 抗原特異的 CTL 反応の優位な誘導が認められないにもかかわらず、セットポイント期のウイルス量が低値を示すものであり、その解析により新たな SIV 複製抑制機序の解明に貢献しうると考えられた。

SIV 各抗原特異的 CTL 反応の解析では、D 陽性サル全頭において Nef 特異的

CTL 反応誘導が認められた。高いウイルス量を示した 1 頭では感染初期の Nef 特異的 CTL 反応は低レベルであったが、SIV controllers 4 頭のうち優位な Gag 特異的 CTL 反応を呈した 1 頭を除く 3 頭では、Nef 特異的 CTL 反応が優位となっており、Nef 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への貢献が示唆された。

一方、別の D 陽性サル 5 頭を用い、Gag を主抗原とする DNA プライム・センダイウイルスベクターブーストワクチン接種後の SIVmac239 チャレンジ実験を行ったところ、ワクチン非接種群と比較して、感染後 3 か月の時点で有意に低いウイルス量を示した。5 頭中 4 頭では、SIV 複製が制御され、慢性期の血漿中ウイルス量が検出限界以下となった。これらのワクチン接種サル 5 頭すべてで SIV 感染急性期に Gag 抗原特異的 CTL 反応が認められた。したがって、D 陽性群の SIVmac239 感染では本来優位に誘導されない Gag 特異的 CTL 反応が、ワクチン接種群では感染急性期に誘導され、ウイルス複製抑制に貢献したと考えられた。

さらに、Nef CTL エピトープの検索を進め、D 共有群に共通する Nef<sub>35-49</sub> 特異的 CTL および Nef<sub>115-129</sub> 特異的 CTL 反応を見出した。これらの CTL 反応は、他の MHC-I ハプロタイプ共有群ではほぼ認められないことから、MHC-I ハプロタイプ D 由来の MHC-I 拘束性と考えられた。このうち Nef<sub>35-49</sub> 特異的 CTL 反応は、主に感染急性期に誘導され、それ以降には消失していく傾向にあった。血漿中ウイルスゲノム塩基配列の解析では、この Nef<sub>35-49</sub> 領域にアミノ酸置換を生ずる変異の選択が、すべての D 陽性サルにおいて感染後 3 か月までに認められた。この変異は、他の MHC-I ハプロタイプ共有群では稀であり、MHC-I ハプロタイプ D 関連変異と考えられる。これらの結果は、Nef<sub>35-49</sub> 特異的 CTL 反

応の強い SIV 複製抑制圧を示唆している。

一方、Nef<sub>115-129</sub> 特異的 CTL 反応が認められた個体の多くでは、Nef<sub>115-129</sub> 領域にアミノ酸置換を生ずるウイルスゲノム変異の選択が慢性期に認められた。ワクチン接種個体で唯一 SIV 複製制御に至らなかった個体では、Nef<sub>115-129</sub> 特異的 CTL 反応が早期に誘導された後、減弱し、Nef<sub>115-129</sub> コード領域の変異選択が認められた。これらの結果から Nef<sub>115-129</sub> 特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制圧が示唆された。

以上のように、本研究では、SIV<sub>mac239</sub> 感染サルエイズモデルにおいて新たな protective MHC-I ハプロタイプを見出した。この D 共有サル群の SIV<sub>mac239</sub> 感染実験では、これまでに報告してきた他の MHC-I ハプロタイプ共有群 (D 陰性群) と比較して感染慢性期に有意に低いウイルス量を示すことを明らかにした。さらに、この MHC-I ハプロタイプ D と関連する Nef<sub>35-49</sub> 特異的および Nef<sub>115-129</sub> 特異的 CTL 反応を同定し、これらが SIV 複製抑制に貢献していることを示唆する結果を得た。また、予防ワクチン接種実験では、急性期に Gag 特異的 CTL 反応誘導が加わると、より安定した SIV 複製制御に結びつくことが示された。本研究は、HIV/SIV 感染において、Gag 特異的 CTL 反応と関連しない新たな protective MHC-I ハプロタイプを提示するものであり、Nef 特異的 CTL 反応が関与する HIV/SIV 複製制御機序を示すものとして重要である。